

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : 2003-335664

(43)Date of publication of application : 25.11.2003

(51)Int.Cl.

A61K 31/198  
A23L 1/30  
A61K 31/7052  
A61K 31/7088  
A61K 31/7105  
A61K 35/60  
A61K 47/26  
A61P 25/00

(21)Application number : 2002-140390

(71)Applicant : MORISHIGE FUKUMI  
KIMOTO SACHIKO

(22)Date of filing : 15.05.2002

(72)Inventor : KIMOTO EIJI  
MORISHIGE FUKUMI**(54) NUTRITIONAL PREPARATION FOR CEREBROSPINAL NERVE CONTAINING ARGININE AND RNA**

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a nutritional preparation for cerebrospinal nerve for promoting RNA nutritional effect.**SOLUTION:** This nutritional preparation for cerebrospinal nerve is used also as a nutritional supplement food product and comprising RNA, ribonucleotide and/or ribonucleoside (hereafter, referred to as RNA, and/or the like) in the form of powder, L-arginine powder, and L-ascorbic acid powder at 0.2-20 wt. time(s) the L-arginine powder. Incorporation of the L-arginine powder promotes the nutritional effect by the RNA, and/or the like. The incorporation of the L-ascorbic acid eliminates the harsh taste inherent in L-arginine, mitigates the harsh feeling of the stomach (heartburn, nausea, vomiting, or the like) and has the preventing effect on cytotoxicity that may be caused by intake of a large amount of L-arginine. Further, by making the form of the three components, i.e., the RNA, and/or the like, L-arginine and L-ascorbic acid, into dry powder, this nutritional preparation can avoid its getting brownish due to long-term storage.**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

04.03.2005

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

\* NOTICES \*

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

---

[Claim(s)]

[Claim 1] The supplement which consists of the L-ascorbic acid powder of 0.2 to 20 time weight of RNA, ribonucleotide and/or the powder; L-arginine powder of ribonucleoside, and this L-arginine powder.

[Claim 2] L-arginine powder: The supplement according to claim 1 whose weight ratio of L-ascorbic acid powder is 1:0.2-6.

[Claim 3] The supplement according to claim 2 whose weight ratio is 1:0.2-0.25.

[Claim 4] The supplement according to claim 1 to 3 which is RNA, ribonucleotide, and/or ribonucleoside which RNA, ribonucleotide, and/or ribonucleoside extracted from yeast.

[Claim 5] The supplement according to claim 4 whose yeast is beer yeast.

[Claim 6] The cerebrospinal-system neurotroph agent which consists of the L-ascorbic acid powder of 0.2 to 20 time weight of RNA, ribonucleotide and/or the powder; L-arginine powder of ribonucleoside, and this L-arginine powder.

[Claim 7] L-arginine powder: The cerebrospinal-system neurotroph agent according to claim 6 whose weight ratio of L-ascorbic acid powder is 1:0.2-6.

[Claim 8] The cerebrospinal-system neurotroph agent according to claim 7 whose weight ratio is 1:0.2-0.25.

[Claim 9] The cerebrospinal-system neurotroph agent according to claim 6 to 8 which is RNA, ribonucleotide, and/or ribonucleoside which RNA, ribonucleotide, and/or ribonucleoside extracted from yeast.

[Claim 10] The cerebrospinal-system neurotroph agent according to claim 9 whose yeast is beer yeast.

[Claim 11] The supplement which consists of ascorbic-acid powder of 0.2 to 20 time weight of RNA, RIBONUREOCHIDO and/or the powder of ribonucleoside, the powder of the Shirako extract of the salmon origin, arginine powder, and this arginine powder.

[Claim 12] The cerebrospinal-system neurotroph agent which consists of ascorbic-acid powder of 0.2 to 20 time weight of RNA, RIBONUREOCHIDO and/or the powder of ribonucleoside, the powder of the Shirako extract of the salmon origin, arginine powder, and this arginine powder.

---

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

**[Detailed Description of the Invention]****[0001]**

**[Field of the Invention]** This invention RNA, ribonucleotide, and/or ribonucleoside It is the supplement which consists of the powder, L-arginine powder (henceforth an arginine), and the L-ascorbic acid powder (henceforth an ascorbic acid) of (calling it RNA etc. hereafter). In order to lose the disgusting taste of an arginine, to make light admiration with the disgusting stomach after an arginine food intake and to control the abnormal occurrence of NO radical of the arginine origin It is related with the 0.2 to 20 time weight of an arginine, the supplement which contains the powder of the ascorbic acid of weight 0.2 to 0.25 times especially, especially a cerebrospinal-system neurotrophly agent.

**[0002]**

**[Description of the Prior Art]** RNA etc. being useful as a supplement or a cerebrospinal-system neurotrophly agent, and improving the symptom of a spinal cord nature disease is presented (see the reference 3).

Although intake of the supplement which added the arginine very useful for health maintenance like lower \*\* to RNA etc., and a cerebrospinal-system neurotrophly agent was tried in order that this invention person might reinforce the effectiveness as cerebrospinal-system neurotrophly agents, such as RNA Disgusting taste peculiar to an arginine (by the tenacious and hot taste, a throat is stimulated with since.) Intake was difficult because of disgusting admiration (heartburn, nausea, \*\*\*\*, or vomiting). Intake was not able to find out the supplement which consists of easy RNA etc. and an arginine, and a cerebrospinal-system neurotrophly agent.

**[0003]** It was checked that reevaluation is carried out and the cacochymia occurs by arginine lack also in a mature animal from the second half of the 1970s to the 1980s about the nutrition effectiveness of an arginine of having been put in by the research consortium of University of Illinois under the category of the half-essential amino acid (see the 2 or 94 pages of the reference).

**[0004]** It was reported that NO radical which participates in extensive living body functions, such as blood pressure regulation and infection prevention, will make an arginine a generation source in 1987, and whenever [ attention / of an arginine ] increased remarkably in the field of amino acid nutrition (see the 2 or 57 pages of the reference).

**[0005]** as the generation source of the promotion; creatine phosphate (storage object of biological energy) of detoxication according [ an arginine ] to the urea cycle of ammonia, the synthetic material of polyamine (physiological active substance) and a proline (amino acid configuration of a collagen), the promotion of secretion of an endocrine hormone, and NO radical as in-the-living-body signal transduction matter, and the synthetic substrate of gamma-aminobutyric acid (gamma-aminobutyric acid) which demonstrates a sadative action -- etc. -- it participates in a variegated physiological function. It came (see the 2 or 76 pages of the reference) to be pointed out that there is a possibility that the excess of a lysine and lack of an arginine, i.e., the imbalance of a lysine/arginine, may injure health, as basic amino acid which constitutes meat protein. In the reactive site where an arginine acts, there are many reports of the example of an experiment a lysine indicates inhibitory action to be (see the page 2,113 of reference).

**[0006]** in order that [ moreover, ] an arginine may maintain the better health condition of the individual who is holding one of complaint or symptoms only as a nutrient of the ensemble about average human being -- "conditionally indispensable" The evaluation as a nutrient is increasing.

**[0007]** As mentioned above, it is an approach very useful for health maintenance to nourish an arginine.

**[0008]**

**[Means for Solving the Problem]** this invention person groped for various approaches, in order to solve the intake difficulty of the above-mentioned arginine, and the problem of intake dysphoria. Consequently, to the

powder of RNA etc. and an arginine, when the powder of the ascorbic acid of weight was mixed especially 0.2 to 0.25 times, the disgusting taste (by the tenacious and hot taste, a throat is stimulated with since.) of an arginine was lost, and the thing more than the 0.2 time weight of an arginine for which admiration with the disgusting stomach after arginine intake (the explanation in this parenthesis is omitted heartburn, nausea, \*\*\*\* or vomiting, and the following) can be made light was found out.

[0009] In the case of the amount which is sufficient for the weight ratio to the arginine of the ascorbic acid used for mixing losing the disgusting taste of an arginine, it is the weight ratio of an ascorbic acid / arginine = 0.2 thru/or 0.25. Such a disgusting taste increases that there are few above-mentioned weight ratios than 0.2. If there are more weight ratios than 0.25, the acid taste of powder mixture will increase with the increment in a weight ratio. For example, in the case of the weight ratio 0.5, the acid taste of powder mixture becomes quite strong.

[0010] It being useful as a supplement or a cerebrospinal-system neurotroph agent, and improving the symptom of a spinal cord nature disease is presented with RNA which is the component of the supplement of this invention as mentioned above (see the reference 3). As an example of a spinal cord nature disease, there is especially a spinal cord retrogressive disease and Alzheimer's disease including senile dotage, \*\*\*\*\*, a convulsive attack, a brain denaturation disease, a cranial nerve disease, a brain basal-ganglia disease, the denaturation disease of a cerebellum, a spine denaturation disease, the myonosis, etc. are mentioned as the example. As a concrete example of a spinal cord retrogressive disease, furthermore, \*\*\*\*\*, a convulsive attack, and a brain denaturation disease, For example, a denaturation \*\*\*\*\*, sclerosis [PARECHI you sault (Pelizaeus)-noodle spittle TSUHIERU (Merzbacher) disease, SHIYORUTSU (Scholz) disease and KURATSUBE (Krabbe) disease], other congenital hereditary disease [amaurosis nature familial white diarrhea, Lawrence (Lourence)-moon (Moon)-Burdette (Bordet)-bead (Bied) : Syndrome, gargoylism], senility, and presenium encephalopathy (senile dementia and an Alzheimer disease --) The Pick's disease and a cranial nerve disease, for example, a progressive bulbar paralysis, the ophthalmoplegia progressiva, Hereditary eye nystagmus, the Addie (Adie) syndrome, the syringobulbia, a label (Leber) disease, and a brain basal-ganglia disease, For example, Parkinson's disease, chorea \*\*\*\*\*, dystonia syndrome, athetosis syndrome, Myoclonus syndrome, tremor paralysis and the denaturation disease of a cerebellum, for example, hereditary myeloid one, cerebellum ataxia, the heredoataxia nature accompanied by a muscular atrophy, the myonosis, for example, muscular dystrophy, myasthenia gravis, the \*\*\*\*\*, tetraplegia, etc. are mentioned.

[0011] if an ascorbic acid is used together when doses, such as RNA, become extensive, rather than the case where it does not use together, the inclination for the uric-acid value in blood to fall will see, and will be stopped. When it is the patient of the body which has by this the inclination for a uric-acid value to rise by administration of RNA etc., it is possible to avoid the symptom of gout which will be caused by the rise of the uric-acid value in blood. Therefore, the ascorbic acid added in order to lose the disgusting taste of an arginine has effectiveness also in reducing the uric-acid value in the blood in the case of increasing by intake of RNA etc., and making the onset of gout avoid.

[0012] Health condition will be improved if continuation intake of the supplement with which nucleic-acid intake mixed the Shirako extractives (DNA content) and the ascorbic acid of the salmon, the supplement (RNA content), for example, the beer yeast extractives, with which people usually contain RNA etc. and DNA, liable to insufficient is carried out. losing the disgusting taste of the arginine by which the already added ascorbic acid is added, in adding an arginine to this supplement, and making disgusting admiration light -- enough -- coming out -- a certain case -- and -- and what is necessary is for addition of an ascorbic acid to be unnecessary, and just to carry out an initial-complement addition, when inadequate when enough to eliminate the abnormal occurrence of NO radical by the arginine by which extensive intake was carried out

[0013] When an arginine and an ascorbic acid are added and used together to RNA etc., the following effectiveness is in the therapy of cerebrospinal-system neurosis. (a) Since the disgusting taste of an arginine disappears and a disgusting feeling after arginine intake is mitigated by concomitant use of an ascorbic acid, intake of the admixture of RNA etc. and an arginine becomes easy. (b) The use as nerve nutrients, such as RNA, is promoted by arginine concomitant use. (c) By a lot of arginine intake, the concentration in the nerve cell of gamma-aminobutyric acid increases, and calm down a cerebrospinal-system nerve. (d) The abnormal occurrence of NO radical by a lot of arginine intake is eliminated by concomitant use of an ascorbic acid, and the cell damage of NO radical of an arginine reason is eliminated. The effectiveness of recovery of cerebrospinal-system neurosis can be mentioned by these. In addition, the artificer etc. is checking that an ascorbic acid eliminates all the harmful radicals of an arginine reason by measurement of

an electron-spin-resonance spectrum.

[0014] As for the gestalt of each component the time of mixing of arginines, such as RNA, and an ascorbic acid, and after mixing, it is indispensable that it is a solid-state, for example, powder. this invention person considered mixing of the water solution of arginines [ , such as RNA, ] and ascorbic-acid 3 component. Since the obtained mixed liquor caused and browned the Maillard reaction between an arginine and ascorbic-acid both components, it became clear that it is not desirable. On the other hand, even if it left the mixed powder which RNA etc. mixed the powder of arginine and ascorbic-acid 3 component, and was obtained in the room temperature for one year, most or the new fact of not browning at all was discovered, and even if based on this discovery, the supplement and cerebrospinal-system neurotroph agent of this invention were completed.

[0015] Since an arginine is toxic one of little of the amino acid most, the intake per day of an arginine is decided to be arbitration if needed. Adult's with a weight [ in a cerebrospinal-system neurosis therapy ] of 70kg arginine 1 sunny intake is 0.5-5g. When using together with the arginine of the above-mentioned intake, 0.03-3.0g of intake per day, such as RNA, is 0.3-3g preferably. However, there is also a thing of these intake out of range. the weight ratio of /arginines, such as RNA, -- usually -- 0.006-6 -- it is 0.2-6 preferably.

[0016] The toxicity of an ascorbic acid is also very low. For most men, the optimal intake of an ascorbic acid has easily exceeded the intake upper limit generally recommended. Each intake person may choose the amount of ingestions of an ascorbic acid as arbitration for comfortable health maintenance. In this way, the weight of the ascorbic acid added to the above-mentioned weight ratios (an ascorbic acid/arginine) 0.2-0.25 is chosen as arbitration, and can be taken in. The upper limit of the weight ratio of this ascorbic acid/arginine can be decided with the ratio of [(ascorbic acid per day upper limit of the amount of ingestions) / (arginine per day lower limit of intake)]. Usually, it is [(ascorbic acid per day upper-limit [ of intake ] = 10g (in case of adult with a weight of about 70kg)) / (per day lower limit [ of the amount of ingestions ] = of arginine 0.5g (in case of adult with a weight of about 70kg))] =20, and since it obtains, the upper limit of the weight ratio of an ascorbic acid/arginine may be 20. moreover, the ascorbic acid as a supplement -- the usual dose is called 2-3g per day (the weight ratio of an ascorbic acid (2-3g)/arginine (0.5g) = it is equivalent to 4-6.). therefore, the weight ratio:ascorbic acid / arginine of the ascorbic acid added in order to lose the disgusting taste of an arginine, to make disgusting admiration light and to maintain comfortable health -- 0.2-20 -- it is 0.2-6 preferably.

[0017] the acid taste of the powder mixture of arginines, such as RNA of this invention, and an ascorbic acid -- the weight of an ascorbic acid/arginine -- when a mixing ratio was 1/3, it was weak, and one half of cases were strong. This acid taste is not intolerable for ordinary food intake persons, as it originates in an ascorbic acid and it shows that the powder of an ascorbic acid is sold as a supplement in ordinary use. Moreover, this acid taste declines considerably by making it a tablet. Moreover, what [ take in / as another supplement / an additional ascorbic acid ] takes in an arginine as a supplement increases complicatedness. It is convenient if two sorts of supplements can be substituted for one sort of supplements. Therefore, the weight ratio of an ascorbic acid/arginine which added the arbitrary dose of the ascorbic acid for comfortable health maintenance to the ascorbic acid for losing the disgusting taste of an arginine, and disgusting admiration: Especially 0.2-20, and the supplement and cerebrospinal-system neurotroph agent of this invention in the range of 0.2-6, 0.2 to 0.25 [ for example, ], 0.2-1/1, 0.2-4, or 0.2-6 are very useful. [ 3, 0.2-1 ] [ 2, 0.2-1 ]

[0018] In this way, the configuration of the invention in this application is as follows. Powder, such as RNA; the supplement or cerebrospinal-system neurotroph agent whose RNA etc. it consists of the ascorbic-acid powder more than the 0.2 time weight of arginine powder and this arginine powder, the weight ratio of ascorbic-acid powder:arginine powder is 0.2-20, 0.2-6, or 0.2-0.25, and is yeast, for example, beer yeast. And [0019] The supplement which consists of ascorbic-acid powder of 0.2 to 20 time weight of RNA extracted from the Shirako extract of the salmon origin, and beer yeast, ribonucleotide and/or the powder of ribonucleoside, arginine powder, and this arginine powder, or a cerebrospinal-system neurotroph agent.

[0020]

[Embodiment of the Invention] The purity of the arginine used for this invention and an ascorbic acid should just be purity used as a raw material of a supplement. Usually, the purity of the arginine used and an ascorbic acid is 97% or more.

[0021] RNA, ribonucleotide, and/or ribonucleoside of this invention mean RNA, ribonucleotide or RIBONUOREOSHIDO;RNA, ribonucleotide;RNA, ribonucleoside; ribonucleotide, and ribonucleoside; and RNA, ribonucleotide, and ribonucleoside.

[0022] The thing of the natural origin or any of a compost is sufficient as RNA, ribonucleotide, and/or

ribonucleoside (it is called Following RNA etc.) which are the supplement of this invention, or the active ingredient of a cerebrospinal-system neurotroph agent. The thing from a fungus body is meant as RNA of the natural origin etc. Preferably, there is RNA extracted from beer yeast still more preferably, such as RNA which was extracted and was classified from yeast, such as beer yeast, baker's yeast, torula (Torula) yeast, and milk yeast.

[0023] About the acquiring methods, such as RNA of the natural origin, there is the following approach, for example as a method of acquiring from beer yeast. That is, the residue which removed the water-soluble low-molecular fraction from the slurry-like (solid content: about 10%) yeast collected from the production process of Biel or dry yeast is used as a raw material. After add brine, extracting RNA under heating, adding concentrated-hydrochloric-acid water, settling it to this extract at this residue and the water after neutralization re-extracting, add an organic solvent of RNA poor solubility like ethanol, RNA is made to precipitate, and the precipitation fraction mainly concerned with RNA except for supernatant liquor therefore in the centrifuge method is acquired. Then, it acquires by drying with a suitable conventional method. Thus, the presentation of the outline of beer yeast RNA after the obtained desiccation is as follows.

[0024]

[Table 1]

表 1

成分	含有量 (ドライベース)
R N A <sup>1*</sup>	65~95 (%)
C A S <sup>2*</sup>	5 未満
D N A	1 "
蛋白質	22 "
糖 (ヘキソース)	18 "
食塩	0.5 未満

1\* 分子量約  $1.3 \times 10^4$

2\* 冷 5 % 過塩素酸可溶性低分子の  
リボ核酸、リボヌクレオチド、  
リボヌクレオシドである。

Moreover, in the case of the ribonucleic acid extracted from yeast, since the oral toxicity over a mouse did not act by 5250 mg/kg, either, it can be said for toxicity to be very low.

[0025] If the supplement or cerebrospinal-system neurotroph agent of this invention adds the calcium salt and magnesium salt which are permitted by the mixture of arginines, such as RNA, and an ascorbic acid in physic, it is, and it will carry out and pharmacology-activity will tend [ with these nutritional RNA etc. ] to be reinforced. As an example of these calcium salts permitted in physic, and magnesium salt, an acid part like a calcium lactate and magnesium sulfate is almost inactive in pharmacology, and the activity of only a metal ion part can be expected. Depending on the weight of calcium and a magnesium part, a calcium lactate is 1 - 5 weight twice, and the magnesium sulfate of the weight ratio to AUW, such as RNA of these salts, is 1 - 5 weight twice.

[0026] When the powder of solid polyol, for example, xylitol, or a sorbitol other than the above-mentioned additive is added, it is expected that the browning advance by the reaction of an arginine and an ascorbic acid is controlled further.

[0027] The gestalt of arginines, such as RNA at the time of being used, an ascorbic acid, and the above-mentioned additive is the lump which can grind easily to the solid, for example, the powder, thru/or the impalpable powder or the crystal thru/or the microcrystal, the impalpable powder, or the microcrystal suitable for mixing. Moreover, as a configuration of an ascorbic acid, small quantity (example: "vitamin granulation -97" by BASF Takeda vitamin incorporated company), for example, the fine grain-like powder which added 3% and was manufactured by the fluid bed corning method, can mention adhesives, for example, corn starch.

[0028] Mixing of arginines, such as RNA at the time of being used, an ascorbic acid, and the above-mentioned additive is performed by usually fully stirring or grinding the powder thru/or the impalpable powder or crystal thru/or microcrystal of each component so that uniform mixture may be obtained. Mixing is usually accompanied by grinding.

[0029] Mixing is performed under 40% or less of low humidity, in order to avoid oxidation in the moisture of an ascorbic acid if possible.

[0030] It is desirable that the quality of the materials of the inside of a mixed container are a mixed

component and inactive, and it is, hard quality of the material, for example, ceramic, for example, \*\*\*\*. The mortar with a high inside, mortar, or cylinder (the cylinder or multiple cylinder) of the endurance of a glide plane or a split face of the product made from a ceramic, for example, ceramic, is mentioned as an example of a mixed container. It is better not to use the mixer of a mill method which cuts with an iron cutter cutting edge and is broken, since an ascorbic acid tends to react with iron.

[0031] mixing -- usually -- ordinary temperature -- it is 10-0.2 degrees C preferably, and it is fully mixed or ground so that each component may be mixed by homogeneity. Mixing time should just be time amount which is sufficient for each component of each other being mixed by homogeneity. The grain size of the powder mixture after mixed termination of each component usually passes preferably 50 meshes of 100 meshes of screens of 200 meshes still more preferably.

[0032] The mixture obtained after mixing is the mixture with which the disgusting taste peculiar to an arginine was lost, and disgusting admiration became light. and this mixture -- the component of an addition by request -- in addition, a gestalt (powder) as it is -- or it is processed into a tablet, a granule, granulation, or a capsule lock, and is used as a supplement or a cerebrospinal-system neurotrophism agent. for example, the above-mentioned mixture and the proper binder (gum arabic --) permitted nutritionally or in pharmacology size enlargement objects (a lactose --), such as sorbitol, tragacanth, and a polyvinyl pyrrolidone Sugar, corn starch, calcium phosphate, sorbitol, a glycine, etc., lubricant (magnesium stearate, talc, and a polyethylene glycol --) It can choose from a kind of disintegrator, perfume, or a sweetening agent, or two sorts suitably (potato starch etc.) (sugar, Aspartame, saccharin, etc.), a silica etc. can be mixed, and gestalten, such as powder, granulation, a tablet, or a capsule, can be taken.

[0033]

[Example] (Example of manufacture of RNA)

The slurry-like yeast collected from the example of manufacture 1.(1) Biel production process of RNA is rinsed after washing in 0.5 - 1% of sodium carbonate water solution, after removing solid content through the sieve of 80-200 meshes, and debitterness yeast is obtained.

(2) Salt, add water and carry out a heating temperature up, and boil for 2 to 5 hours so that it may become 10% of yeast concentration, and 10% of salt. Processing can be substituted for this boiling condition for autoclave 1 hour.

(3) Cool, and a centrifugal separator etc. performs solid liquid separation, and obtain an extract, after extracting a ribonucleic acid under boiling. RNA which remains to solid content adds brine 10%, washes, collects these washing liquid, and sets it by the previous extract.

(4) Obtain the fraction which adds concentrated hydrochloric acid to this extract, sets to pH2, and precipitates under acidity. After separating and collecting these, caustic alkali of sodium is added and precipitation is formed again. Under the present circumstances, since precipitation is formed promptly, it collects precipitation with a centrifugal separator etc. except for supernatant liquor. The obtained extract is dried by the suitable approach after dehydration washing by ethanol 98%.

[0034] 450l. of water is added to 90kg of example of manufacture 2. desiccation beer yeast of RNA, fixed time amount stirring is performed, impurity is solubilized, and yeast is washed. Subsequently, centrifugal processing is carried out, washing yeast is collected, and 800l. of water and 90kg of salt are added and heated. An extract is obtained with a centrifugal separator after 2-hour boiling. The ribonucleic acid which remains to residue \*\*\*\* brine 10%, and collects washing liquid. This extract is doubled, the same processing as (4) or subsequent ones of the example 1 of manufacture of RNA is performed, and beer yeast rough RNA is obtained.

[0035] Debitterness washing of the beer yeast of the shape of an example of manufacture 3. slurry of RNA was carried out with the conventional method, and it dried at 120-140 degrees C with the drum dryer. To this desiccation beer yeast, 10 time \*\*\*\*\* and after holding for 5 minutes, solid liquid separation of the molten bath 95 degrees C or more is carried out, and a solid is obtained. Salt and water are added to this solid and it adjusts to 10% of beer yeast solid concentration, and 10% of salt concentration, and in order to crush a cell wall, a homogenizer is supplied so that a discharge pressure may become 600kg/cm<sup>2</sup> or more. The processing liquid containing the crushed yeast is heated, it boils for 2 to 5 hours, and deed beer yeast rough RNA is obtained for the same processing as (3) or subsequent ones of the example 1 of manufacture of RNA.

[0036] The analysis result of a presentation of rough RNA obtained in the example of these manufactures was shown in the following table.

[Table 2]

表 2

組成\製造例 No.	No. 1	No. 2	No. 3
粗リボ核酸の収率 (%)	1.51	2.57	3.09
粗リボ核酸の成分 (%)			
CAS 画分*	3.0	6.0	5.4
リボ核酸画分*	87.4	77.1	85.6
DNA 画分*	0	1.2	1.32

\* これら成分は、いずれもシュミット タウンハウザ  
シュナイダー法 (STS 法) [日本食品工業学会、  
食品分析法編集委員会編 食品分析法、P563、光琳社  
昭 57]により分析された画分であり、CAS はヌクレオ  
チド、ヌクレオシドの酸可溶性低分子リボ核酸である。

[0037] (Acute toxicity test of beer yeast rough RNA) The oral (based on compulsory administration.) acute toxicity test to the mouse (an ICR system, a male and a female, 40 animals each) of beer yeast rough RNA (70% of contents of RNA) acquired according to the approach of the example 1 of manufacture of RNA was carried out. Although it observed for 14 days after abstaining from food before administration for 18 hours and prescribing a medicine for the patient with the dose of [the thing which made 7500mg (it is 5250mg when it converts into RNA.) the suspension of 50ml water] / kg, any abnormalities are accepted, and it is inside \*\*\*\*.

[0038] 211g of Shirako of the example of manufacture. salmon origin of the Shirako extract was ground, subsequently it filtered, and solid content, such as a hide of Shirako, was carried out the \*\* exception. Subsequently, 1.5l. of 0.14 mol/l brine was moreover ground and agitated to the filtrate, and it considered as the emulsion. From this emulsion, except for supernatant liquor, 1.5l. of 0.14 mol/l brine was added to this according to centrifugal separation, and it washed and filtered. After repeating this emulsion-izing, centrifugal separation, washing, and filtration 2 to 3 times, further, it washed by ethanol, and dried under reduced pressure except for ethanol soluble the organic substance and moisture, and the Shirako extract was obtained as a powdered object. The Shirako extract obtained in this way is light griseus powder, and chemical and a physical property showed the following data. nucleic-acid: -- ratio [ of a protein ] (W:W) = -- 1.0:1.0 to 2.0:1.0, nucleic-acid content:25-50%, and protein content: -- 25 - 50%, ash content:5-15%, and a ninhydrin reaction:positivity -- [0039] (Example 1 of manufacture) As 1g of beer yeast rough RNA (70% of contents of RNA) powder and 1g of arginine powder acquired according to the approach of the example 1 of manufacture of RNA, and 0.2g of ascorbic-acid powder are put into a ceramic mortar, it fully grinds and it mixes so that homogeneity may be mixed, and powder passes along a No. 42 screen (350micro), 2.2g of mixture of this invention is obtained.

[0040] (\*\*\*\* trial of the reinforcement of the disgusting taste of the arginine added to beer yeast rough RNA, and the acid taste of a disgusting feeling after a food intake, and an ascorbic acid) The mixture of the ascorbic acid of the weight ratio of the ascorbic acid/arginine indicated to beer yeast rough RNA(content of RNA 70%)1g and 1g of arginine powder acquired according to the approach of the example 1 of manufacture of RNA, and Table 3 was manufactured according to the above-mentioned example 1 of manufacture. Subsequently, a \*\*\*\* person takes in this 0.1 g mixture, and it is \*\*\*\* about the reinforcement of the disgusting taste of this powder mixture, and an acid taste. The result was shown in Table 3.

[0041]

[Table 3]



表 3

			重量比 (アスコルビン酸/アルギニン)					
			0.8/5	0.9/5	1/5	1/4	1/3	1/2
味 酸 香	A	えぐい味	++	+	±	-	-	-
		酸味	-	-	-	-	+	++
	B	えぐい味	++	+	-	-	-	-
		酸味	-	-	-	-	+	++

(注) 表中, ++: えぐい味または酸味がかなり強い。+: えぐい味または酸味が僅かにする。±: えぐい味または酸味が殆どない。-: えぐい味または酸味が感じられない。

[0042] When the weight ratio of an ascorbic-acid:arginine was set to 0.2-0.25 the passage clear [ to an upper table ] from the \*\*\*\* result of a publication, the disgusting taste of an arginine had disappeared. Moreover, the acid taste of an ascorbic acid came to be sensed that a weight ratio:ascorbic acid / arginine becomes 1/3 or more, and was strong at one half. Disgusting admiration is no longer sensed that the weight ratio of an ascorbic acid/arginine becomes 0.2 or more.

[0043] (\*\*\*\* trial of the reinforcement of the disgusting taste of the arginine added to beer yeast rough RNA, and the acid taste of a disgusting feeling after a food intake, and an ascorbic acid)

(Examination of a disgusting feeling after a \*\*\*\* trial and arginine food intake of the reinforcement of the disgusting taste of an arginine, and the acid taste of an ascorbic acid) In the mortar made from earthenware, six sorts of powder mixture of the ascorbic acid with which the weight ratios of the ascorbic acid/arginine indicated to beer yeast rough RNA(70% of contents of RNA)1g and 1g of arginine powder acquired according to the approach of the example 1 of manufacture of RNA, and Table 4 differ was fully ground, and was manufactured. After progress did not brown for which sample or one year. The adult volunteer of 30 totals inspected the disgusting taste and disgusting acid taste of powder mixture, and admiration with the disgusting stomach. Each volunteer continued the activity which inspects the taste and disgusting admiration about one of each day and six sorts of different powder mixture for one week. The result of the inspection is shown in Table 4.

[0044]

[Table 4]

表 4

		アスコルビン酸/アルギニンの重量比					
		0.8/5	0.9/5	1/5	1/4	1/3	1/2
えぐい味		++	+	-	-	-	-
酸味		-	-	-	-	+	++

注: 総数 30 人の審判員中 21 人以上の審判員が感じた強さを表す下記の記号を表 2 に示した。

++ : 強いえぐい味または酸味

+ : 弱いえぐい味または酸味

- : えぐい味または酸味を感じない

Although 5-6 volunteers sensed 1g of powder mixture about admiration with the disgusting stomach after an ingestion in the case of the weight ratios 0.8/5, and the volunteer of only 1 - a binary name sensed when it

was the weight ratios 0.9/5, in the case of other weight ratios, nobody sensed.

[0045] When the weight ratio of an ascorbic acid/arginine was set to 0.2-0.25 the passage clear [ to Table 4 ] from the inspection result of a publication, the disgusting taste of an arginine had disappeared. Moreover, the acid taste of an ascorbic acid came to be sensed that the weight ratio of an ascorbic acid/arginine becomes 1/3 or more, and was strong at one half. Disgusting admiration is no longer sensed that the weight ratio of an ascorbic acid/arginine becomes 0.2 or more.

[0046] (Example of pharmaceutical preparation) 1.5g of powder mixture of beer yeast rough RNA and the arginine which were obtained by the approach of the example 1 of example of pharmaceutical preparation 1. manufacture, and an ascorbic acid is made into one bundle. 3.0g of sodium ascorbate is mixed into 1.0g of powder mixture of beer yeast rough RNA and the arginine which were acquired by the approach of the example 1 of example of pharmaceutical preparation 2. manufacture, and an ascorbic acid, and it may be one bundle. 3.0g of sodium ascorbate, 1.0g of calcium lactates, and 1.0g of magnesium sulfate are mixed into 1.0g of powder mixture of beer yeast rough RNA and the arginine which were acquired by the approach of the example 1 of example of pharmaceutical preparation 3. manufacture, and an ascorbic acid, and it may be one bundle.

1.0g of calcium lactates and 1.0g of magnesium sulfate are mixed to beer yeast rough RNA 1.0g acquired by the approach of the example 1 of example of pharmaceutical preparation 4. manufacture, and it may be one bundle.

2g (it manufactured according to the example of manufacture of the above-mentioned Shirako extract.) of Shirako extracts of the salmon origin and 4g of ascorbic-acid powder are added, and it mixes [ 1.5g / of powder mixture of beer yeast rough RNA and the arginine which were obtained by the approach of the example 1 of example of pharmaceutical preparation 5. manufacture, and an ascorbic acid ], and may be one bundle.

[0047] The housewifely example of 60 years old of examples of recovery to the consciousness lucidity of the mental clouding accompanied to clinical example 1. hyperammonemia. Although about 20 years before hepatitis was generated and treated, chronic was become, and it changed to liver cirrhosis gradually. It was about five years ago that ascites began to store. Consciousness fell from the time, since it came to have seen disappearance of the orientation, it was hospitalized in \*\*\*\*, and it diagnosed as the ammoniemia. Although the usual medical treatment of hyperammonemia was performed and consciousness became lucidity, the inclination of turbidity was often shown. Although the usual medical treatment of hyperammonemia was continued and the inclination of mental clouding decreased, it was serious to have repeated going to hospital regularly and hospitalization.

[0048] The medical examination of Saki and Fukumi Morishige was received several months. It obeys by every morning and evening, and they are per day and beer yeast rough RNA (it manufactured according to example No. of manufacture 1 of RNA.). Although 70% of contents of 0.5g of RNA, 0.6g of Shirako extracts of the salmon origin, 0.3g of ascorbic acids, and arginine 1g powder were prescribed for the patient over mixing, concomitant use, and seven days, the head did not feel it refreshed. Furthermore, although only the quantity of the dose of an ascorbic acid and an arginine was increased to 0.4g [ of ascorbic acids ], and arginine 2g, it obeyed by every morning and evening and a medicine was prescribed for the patient over two weeks, the head did not feel it refreshed yet. Furthermore, when only the quantity of the dose of an ascorbic acid and an arginine was increased to 0.6g [ of ascorbic acids ], and arginine 3g, it obeyed by every morning and evening and a medicine was prescribed for the patient over two weeks, the clear feeling of the unprecedented head was memorized. Then, although concomitant use of above-mentioned 1 sunny arginine 3g others was continued over three months, they were head plainness and temper Kiyooki over almost all periods. The blood ammonia level suited within the limits of the normal region. For three months, when [ this ] a temper was not excellent occasionally, it increased for two - three days to 1g [ of ascorbic acids ], and arginine 4g, and only the ascorbic acid and the arginine were used together to it. Since the ascorbic acid was surely increasing with the arginine, it was not able to accept the fall of PaO<sub>2</sub> (arterial blood O<sub>2</sub> partial pressure) which makes abnormality abundant generating of NO radical presume.

[0049] The following effectiveness was mentioned; when the arginine and the ascorbic acid were used together to RNA so that this example of a therapy might see. (a) Since the curative effect was reinforced when doses, such as RNA, were fixed and the dose of an arginine was raised, the use as a cranial nerve nutrient of RNA was promoted by arginine concomitant use. (b) Since the disgusting taste of an arginine disappeared and a disgusting feeling after arginine intake was mitigated by concomitant use of an ascorbic acid, intake of an arginine became easy. (c) The abnormal occurrence of NO radical by a lot of arginine intake was eliminated by concomitant use of an ascorbic acid. (d) According to the nutrition effectiveness of

arginine intake, effectiveness, such as normalization of high ammonia \*\* and recovery of a cranial nerve symptom, was able to be mentioned.

[0050] The example of the 45 years-old male of clinical example 2. cause examples of recovery of an unknown neurological symptom. It came to recognize that neither a walk nor movement will go a little well from Saki for two years. It consulted by \*\*\*\* and the Parkinson \*\* and multiple sclerosis were doubted. It did not improve by medical treatment by the dopamine or steroid administration, either. Although amyotrophy, lateral cord sclerosis, etc. were suspected there although it \*\*\*\*(ed) to other hospitals and diazepam administration was received since the therapy by the dopamine or steroid administration was an invalid, this extensive administration was also invalid.

[0051] A medical examination of Dr. Fukumi Morishige is received, it obeys by every morning and evening, and they are per day and beer yeast rough RNA (it manufactured according to example No. of manufacture 1 of RNA.). The place and walk which prescribed 70% of contents of 0.5g of RNA, 0.6g of Shirako extracts of the salmon origin, 600mg of ascorbic acids, and arginine 3g powder for the patient over mixing, concomitant use, and one month came to be sensed somewhat easy. Furthermore, the dose of only an arginine and an ascorbic acid is increased to 1.0g [ of ascorbic acids ], and arginine 4g, and the place and walk which were prescribed for the patient over three months came to be sensed still easier.

[0052] (View) The following effectiveness was mentioned, when the arginine and the ascorbic acid were used together to RNA so that this example of a therapy might see. (a) Since the curative effect was reinforced when doses, such as RNA, were fixed and the dose of an arginine was raised, the use as a cranial nerve nutrient of RNA was promoted by arginine concomitant use. (b) Since the disgusting taste of an arginine disappeared and a disgusting feeling after arginine intake was mitigated by concomitant use of an ascorbic acid, intake of an arginine became easy. (c) The abnormal occurrence of NO radical by a lot of arginine intake was eliminated by concomitant use of an ascorbic acid. And not only the effectiveness of recovery of brain neurosis but the effectiveness of whole body recovery was able to be mentioned according to the nutrition effectiveness of (d) arginine intake.

[0053] Arginine administration makes cranial nerve intracellular gamma-aminobutyric acid (gamma-aminobutyric acid) concentration increase. Since gamma-aminobutyric acid is adjusting the operation of excitability muscular neurotransmitter, if the gamma-aminobutyric acid concentration within cranial nerves falls, these excitability neurotransmitter will govern the neural transmission between a brain and a motor nervous system. Consequently, muscles are stimulated superfluously and stiffness and spasm occur. Although causes including an autoimmune disease were variously considered by the cause of the case at the time of therapy initiation of the case of the example 2 of a therapy, since an uptrend and recovery of a symptom were seen by extensive administration of an arginine, recovery of the gamma-aminobutyric acid concentration rise in a nerve cell was presumed.

[0054]

[Effect of the Invention] When an arginine and an ascorbic acid are added and used together to RNA etc. so that the above-mentioned example of a therapy may see, there is the following effectiveness. (a) Since the disgusting taste of an arginine disappears and a disgusting feeling after arginine intake is mitigated by concomitant use of an ascorbic acid, intake of an arginine becomes easy. (b) The use as nerve nutrients, such as RNA, is promoted by arginine concomitant use. (c) According to the nutrition effectiveness of arginine intake, the concentration in the nerve cell of gamma-aminobutyric acid increases, and a nervous system is stable with calming of gamma-aminobutyric acid. (d) The abnormal occurrence of NO radical which may happen in the case of a lot of arginine intake is eliminated by concomitant use of an ascorbic acid, and all the harmful radicals of the nitrogen-monoxide system which causes a cell damage are eliminated. The effectiveness of recovery of cerebrospinal-system neurosis can be mentioned by these. In addition, it is checking eliminating all the harmful radicals of an arginine reason by measurement of an electron-spin-resonance spectrum. The quantity of the dose per day of an ascorbic acid may be increased if needed for this elimination, and it may amount to several g.

[0055] Moreover, by using the gestalt of the arginines, such as RNA, and ascorbic acid to mix as the powder instead of a water solution, most browning with the passage of time was able to be twisted and carried out, and was able to be lost completely.

[0056] Moreover, if an arginine is taken in over a long period of time, NO yield in the inside of the body will increase. After this NO changes to a nitrous acid in the stomach, it reacts with the secondary amine contained in the food in the stomach, and a nitrosamine compound with mutation (carcinogenic) is generated. It is expected that the ascorbic acid in the mixture of this invention may be effective in controlling in the stomach generation of the carcinogenic nitrosamine by the nitrous acid in the stomach of

NO gas origin which an yield increases by long-term intake of an arginine, and making a gun incidence rate fall.

[0057] Furthermore, reactive oxygen species like a superoxide radical anion ( $O_2^-$  and  $-$ ) are frequently generated in a failure cell. NO radical may react with  $O_2^-$  and  $-$ , toxic high peroxidation nitrite ion ( $O=NOO^-$ ) may be generated, and this may cause a cell damage (see the 2 or 64 page center section of reference). The ascorbic acid in the mixture of this invention eliminates superfluous NO radical, and eliminates the above-mentioned cell damage, especially the failure of a cerebrospinal-system nerve cell.

[0058] Reference reference: 1. Murata \*\*, Eiji Kimoto, Fukumi Morishige joint translation, cancer and vitamin C, KYORITSU SHUPPAN, Tokyo, Showa 56-year publication (original paper, Ewan Cameron and Linus Pauling work, and Cancer and Vitamin C)

2. Nutritional Chemistry of Eiji Kimoto Work and L-Arginine, Kaisei Publication, Tokyo, Heisei 11

Publication 3. JP,6-69953,B Official Report (Public Notice Day September 7, Heisei 6 (1994))

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-335664

(P2003-335664A)

(43) 公開日 平成15年11月25日 (2003. 11. 25)

(51) IntCl <sup>1</sup>	識別記号	P I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K	31/198	A 6 1 K 31/198	4 B 0 1 8
A 2 3 L	1/30	A 2 3 L 1/30	Z 4 C 0 7 6
A 6 1 K	31/7052	A 6 1 K 31/7052	4 C 0 8 6
	31/7088	31/7088	4 C 0 8 7
	31/7105	31/7105	4 C 2 0 6

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-140390(P2002-140390)	(71) 出願人	500529861 森重 福笑 千葉県山武郡大網白里町みやこ野2-10-13
(22) 出願日	平成14年5月15日 (2002. 5. 15)	(71) 出願人	500529872 木本 幸子 福岡県福岡市城南区南片江6丁目2-3
		(72) 発明者	木本 英治 福岡県福岡市城南区南片江6丁目2-3
		(74) 代理人	100068618 弁理士 専 経夫 (外3名)

最終頁に続く

(54) [発明の名称] アルギニンとRNAを含有する脳脊髄系神経栄養剤

(57) [要約]

【課題】 RNAの栄養効果を促進する。

【解決手段】 RNA、リボヌレオチドおよび/またはリボヌクレオシド (以下、RNA等という) の粉末、L-アルギニン粉末と該L-アルギニン粉末の0. 2~20倍重量のL-アスコルビン酸粉末から成る栄養補助食品または脳脊髄系神経栄養剤。L-アルギニンの添加によりRNA等の栄養効果が促進される。また、L-アスコルビン酸の添加により、L-アルギニンのえぐい味が無くなり、L-アルギニン摂取後の胃のえぐい感(胸焼け、悪心、嘔気または嘔吐)が軽くなり、かつ、大量のL-アルギニン摂取により起こり得る細胞障害を予防させる効果がある。また、RNA等、L-アルギニンとL-アスコルビン酸の三成分の形態を乾燥粉末にすることにより、長期保存による褐変を回避できた。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】RNA、リボヌクレオチドおよび／またはリボヌクレオシドの粉末；L-アルギニン粉末と該L-アルギニン粉末の0.2～20倍重量のL-アスコルビン酸粉末から成る栄養補助食品。

【請求項2】L-アルギニン粉末；L-アスコルビン酸粉末の重量比が1：0.2～6である請求項1記載の栄養補助食品。

【請求項3】重量比が1：0.2～0.25である請求項2記載の栄養補助食品。

【請求項4】RNA、リボヌクレオチドおよび／またはリボヌクレオシドが酵母から抽出したRNA、リボヌクレオチドおよび／またはリボヌクレオシドである請求項1～3のいずれかに記載の栄養補助食品。

【請求項5】酵母がビール酵母である請求項4記載の栄養補助食品。

【請求項6】RNA、リボヌクレオチドおよび／またはリボヌクレオシドの粉末；L-アルギニン粉末と該L-アルギニン粉末の0.2～20倍重量のL-アスコルビン酸粉末から成る脳脊髄系神経栄養剤。

【請求項7】L-アルギニン粉末；L-アスコルビン酸粉末の重量比が1：0.2～6である請求項6記載の脳脊髄系神経栄養剤。

【請求項8】重量比が1：0.2～0.25である請求項7記載の脳脊髄系神経栄養剤。

【請求項9】RNA、リボヌクレオチドおよび／またはリボヌクレオシドが酵母から抽出したRNA、リボヌクレオチドおよび／またはリボヌクレオシドである請求項6～8のいずれかに記載の脳脊髄系神経栄養剤。

【請求項10】酵母がビール酵母である請求項9記載の脳脊髄系神経栄養剤。

【請求項11】RNA、リボヌクレオチドおよび／またはリボヌクレオシドの粉末、蛙由来の白子抽出物の粉末、アルギニン粉末及び該アルギニン粉末の0.2～20倍重量のアスコルビン酸粉末からなる栄養補助食品。

【請求項12】RNA、リボヌクレオチドおよび／またはリボヌクレオシドの粉末、蛙由来の白子抽出物の粉末、アルギニン粉末及び該アルギニン粉末の0.2～20倍重量のアスコルビン酸粉末からなる脳脊髄系神経栄養剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、RNA、リボヌクレオチドおよび／またはリボヌクレオシド（以下、RNA等という）の粉末、L-アルギニン粉末（以下、アルギニンという）とL-アスコルビン酸粉末（以下、アスコルビン酸という）から成る栄養補助食品であって、アルギニンのえぐい味を無くしかつアルギニン摂取後の胃のえぐい感を軽くし、かつアルギニン由来のNOラジカルの異常発生を抑制するために、アルギニンの0.2～20

倍重量、特に0.2～0.25倍重量のアスコルビン酸の粉末を含有する栄養補助食品、特に脳脊髄系神経栄養剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術と発明が解決しようとする課題】RNA等は、栄養補助食品または脳脊髄系神経栄養剤として有用であり、脳脊髄性疾患の症状を改善するのに供されている（文献3を参照）。本発明者は、RNA等の脳脊髄系神経栄養剤としての効果を増強するために、RNA等に、下述のように健康維持の為に極めて有用なアルギニンを添加した栄養補助食品と脳脊髄系神経栄養剤の摂取を試みたが、アルギニン特有のえぐい味（あくが強くて辛い味で、喉をいらいらと刺激する。）とえぐい感（胸焼け、悪心、嘔気または嘔吐）のために摂取が困難であった。摂取が容易であるRNA等とアルギニンからなる栄養補助食品と脳脊髄系神経栄養剤を見出すことができなかった。

【0003】1970年代後半から1980年代にかけて、イリノイ大学の研究グループにより、半必須アミノ酸の範疇に入れられていたアルギニンの栄養効果について再評価がされ、成熟動物においてもアルギニン欠乏により代謝障害が発生することが確認された（文献2、94頁を参照）。

【0004】1987年、血圧調節や感染防止など広範な生体機能に関与するNOラジカルがアルギニンを発生源とすることが報告され、アミノ酸栄養学の領域においてアルギニンの注目度が著しく高まった（文献2、57頁を参照）。

【0005】アルギニンは、アンモニアの尿素サイクルによる解毒の促進；クレアチニン酸（生物エネルギーの貯蔵体）、ポリアミン（生理活性物質）とプロリン（コラーゲンのアミノ酸構成）の合成素材、内分泌ホルモンの分泌促進、体内情報伝達物質としてのNOラジカルの発生源、鎮静作用を発揮するGABA（γ-アミノ酪酸）の合成基質としてなど多彩な生理機能に関与する。肉類タンパク質を構成する塩基性アミノ酸として、リシンの過剰、アルギニンの不足、すなわちリシン／アルギニンのインバランスが健康を害するおそれがあることが指摘されるようになった（文献2、76頁を参照）。アルギニンが作用する反応部位において、リシンが阻害作用を示す実験例の報告は多い（文献2、113頁を参照）。

【0006】また、アルギニンは平均的人間についての集団の栄養素としてだけではなく、いずれかの愁訴または病態をかかえている個人のよりよい健康状態を維持するため"conditionally indispensable"な栄養素としての評価が高まりつつある。

【0007】上述したように、アルギニンを栄養補給することは、健康維持の為に極めて有用な方法である。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者は、上記のアルギニンの摂取困難や摂取不快の問題を解決するためにいろいろの方法を模索した。その結果、RNA等とアルギニンの粉末に、アルギニンの0.2倍重量以上の、特に0.2~0.25倍重量のアスコルビン酸の粉末を混合するとアルギニンのえぐい味（あくが強く辛い味で、喉をいらいらと刺激する。）を無くし、アルギニン摂取後の胃のえぐい感（胸焼け、悪心、嘔気または嘔吐、以下この括弧内の説明を省略する）を軽くすることができることを見出した。

【0009】混合に使用されるアスコルビン酸のアルギニンに対する重量比は、アルギニンのえぐい味を無くするのに足りる量の場合は、アスコルビン酸/アルギニン=0.2ないし0.25の重量比である。上記の重量比が0.2より少ないほどえぐい味が増加する。重量比が0.25より多いと粉末混合物の酸味が重量比の増加と共に増加する。例えば重量比0.5の場合は粉末混合物の酸味がかなり強くなる。

【0010】本発明の栄養補助食品の成分であるRNA等は、上述のように、栄養補助食品または脳脊髄系神経栄養剤として有用であり、脳脊髄性疾患の症状を改善するのに供されている（文獻3を参照）。脳脊髄性疾患の例として、特に脳脊髄退行性疾患があり、その例としては、老人性ボケを含む痴呆症、てんかん症、痙攣発作、脳変性疾患、脳神経疾患、脳基底核疾患、小脳の変性疾患、脊髄変性疾患及び筋疾患等が挙げられる。更に脳脊髄退行性疾患の具体的な例としてはてんかん症、痙攣発作及び脳変性疾患、例えば変性汎発性硬化症（バレチウスー（Pelizaeus）－メンツバツヒエル（Merzbacher）病、ショルツ（Scholtz）病、クラツベ（Krabbe）病）、その他の先天性遺伝性疾患（黒内障性家族性白痴、ローレンス（Lourence）－ムーア（Moon）－バーデット（Bordet）－ビード（Bied）：症候群、ガーゴリズム）、老年及び初老期脳疾患（老年痴呆、アルツハイマー病、ピック病）、及び脳神経疾患例えば進行性球麻痺、進行性眼筋麻痺、遺伝性眼筋振盪、アディー（Adie）症候群、延髄空洞症、レーベル（Leber）病及び脳基底核疾患、例えばパーキンソン病、舞蹈病疾候群、ジストニー症候群、アテトーゼ症候群、ミオクロニー症候群、振顫麻痺、小脳の変性疾患、例えば遺伝性脊髄性及び小脳性失調症、筋萎縮を伴う遺伝性失調性、筋疾患、例えば進行性筋ジストロフィー症、重症筋無力症、週期性四肢麻痺等が挙げられる。

【0011】RNA等の投与量が大量になる場合、アスコルビン酸を併用すると、併用しない場合よりも、血液中の尿酸値が低下する傾向がみとめられる。これにより、RNA等の投与によって尿酸値が上昇する傾向のある体質の患者の場合、血中尿酸値の上昇により招くであろう痛風の症状を回避することが可能である。従って、アルギニンのえぐい味を無くすために添加されるアスコ

ルビン酸は、RNA等の摂取により増加する場合の血液中の尿酸値を低下させて痛風の発症を回避させることにも効果がある。

【0012】核酸摂取量が不足気味の普通人が、RNA等とDNAを含む栄養補助食品例えばビール酵母エキス（RNA含有）とサケの白子エキス（DNA含有）とアスコルビン酸を混合した栄養補助食品を連続摂取すると健康状態が改善される。この栄養補助食品にアルギニンを添加する場合には、既に添加されているアスコルビン酸が添加されるアルギニンのえぐい味を無くし且つえぐい感を軽くするのに充分である場合、そしてかつ大量摂取されたアルギニンによるNOラジカルの異常発生を消去するのに充分な場合は、アスコルビン酸の追加は不要であり、不十分である場合は必要量追加すればよい。

【0013】脳脊髄系神経症の治療に、RNA等とアルギニンとアスコルビン酸を添加、併用すると下記の効果がある。(a) アスコルビン酸の併用により、アルギニンのえぐい味が消失し、かつアルギニン摂取後のえぐい感が軽減されるので、RNA等とアルギニンの混合剤の摂取が容易になる。(b) RNA等の神経栄養素としての利用がアルギニン併用により促進される。(c) 大量のアルギニン摂取により、GABAの神経細胞内の濃度が増加し、脳脊髄系神経を鎮静化する。(d) アスコルビン酸の併用により、大量のアルギニン摂取によるNOラジカルの異常発生が消去され、アルギニン起因のNOラジカルの細胞障害が消去される。これらにより、脳脊髄系神経症の快復の効果を挙げることができる。なお、発明者等は、アスコルビン酸が、アルギニン起因の有害ラジカル全てを消去することを、電子スピン共鳴スペクトルの測定により確認している。

【0014】RNA等、アルギニンとアスコルビン酸の混合時と混合後の各成分の形態は、固体例えば粉末であることが必須である。本発明者は、RNA等、アルギニンとアスコルビン酸三成分の水溶液の混合を検討した。得られた混合液は、アルギニンとアスコルビン酸両成分の間でメイラード反応を起こして褐変するので好ましくないことが判明した。これに対し、RNA等、アルギニンとアスコルビン酸三成分の粉末を混合して得られた混合粉末を1年室温に放置しておいても殆ど乃至は全く褐変しないという新事実を発見し、この発見に基づいても本発明の栄養補助食品と脳脊髄系神経栄養剤を完成した。

【0015】アルギニンは、最も毒性の少ないアミノ酸の一つであるので、アルギニンの1日当たりの摂取量は必要に応じて任意に決められる。脳脊髄系神経症治療における体重70kgの成人のアルギニン1日当たり摂取量は、0.5~5gである。上記摂取量のアルギニンと併用する場合、RNA等の1日当たりの摂取量は0.03~3.0g、好ましくは0.3~3gである。しかし、これら摂取量の範囲外のこともある。RNA等/アルギ

ニンの重量比は通常、0.006~6、好ましくは0.2~6である。

【0016】アスコルビン酸の毒性も極めて低い。大部分の人にとって、アスコルビン酸の最適摂取量は、一般に薦められている摂取上限値をはるかに上回っている。個々の摂取者は、快適な健康維持のためにアスコルビン酸の経口摂取量を任意に選択しても良い。かくして、上述の重量比（アスコルビン酸/アルギニン）0.2~0.25に加えるアスコルビン酸の重量を任意に選択して摂取できる。このアスコルビン酸/アルギニンの重量比の上限値は、 $\left[ \left( \text{アスコルビン酸1日当たり経口摂取量の上限値} \right) / \left( \text{アルギニン1日当たり摂取量の下限値} \right) \right]$ の比率により決めることができる。通常は、 $\left[ \left( \text{アスコルビン酸1日当たり摂取量の上限値} = 10 \text{ g} \right. \right. \left. \left. \left( \text{体重約} 70 \text{ kg} \text{ の成人の場合} \right) \right) / \left( \text{アルギニンの1日当たり経口摂取量の下限値} = 0.5 \text{ g} \right. \right. \left. \left. \left( \text{体重約} 70 \text{ kg} \text{ の成人の場合} \right) \right) \right] = 20$ であり得るので、アスコルビン酸/アルギニンの重量比の上限値は20であり得る。また、栄養補助食品としてのアスコルビン酸1日当たり常用量は、2~3gとされている（アスコルビン酸（2~3g）/アルギニン（0.5g）の重量比=4~6に相当する。）。従って、アルギニンのえぐい味を無くし、えぐい感を軽くし、かつ、快適な健康を維持するために添加されるアスコルビン酸の重量比:アスコルビン酸/アルギニンは、0.2~20、好ましくは0.2~6である。

【0017】本発明のRNA等、アルギニンとアスコルビン酸の粉末混合物の酸味は、アスコルビン酸/アルギニンの重量混合比が1/3の場合は弱く、1/2の場合は強かった。この酸味は、アスコルビン酸に由来するものであって、アスコルビン酸の粉末が常用の栄養補助食品として販売されていることが示すように、一般の摂食者にとっては耐えがたいものではない。また、錠剤にすることによりこの酸味はかなり減退されるものである。またアルギニンを栄養補助食品として摂取するものが、追加のアスコルビン酸を別の栄養補助食品として摂取することは煩雑さを増すものである。2種の栄養補助食品を1種の栄養補助食品で済ますことができれば、便利である。従って、アルギニンのえぐい味とえぐい感を無くすためのアスコルビン酸に快適な健康維持のためのアスコルビン酸の任意量を追加したアスコルビン酸/アルギニンの重量比:0.2~20、特に0.2~6、例えば0.2~0.25、0.2~1/3、0.2~1/2、0.2~1、0.2~4または0.2~6の範囲にある本発明の栄養補助食品と脳脊髄系神経栄養剤は極めて有用である。

【0018】かくして、本願発明の構成は下記のとおり

である。RNA等の粉末;アルギニン粉末と該アルギニン粉末の0.2倍重量以上のアスコルビン酸粉末から成り、例えば、アスコルビン酸粉末:アルギニン粉末の重量比が0.2~20、0.2~6または0.2~0.25であり、また、RNA等が酵母例えばビール酵母である栄養補助食品または脳脊髄系神経栄養剤。および【0019】蛙由来の白子抽出物、ビール酵母から抽出したRNA、リボヌクレオチドおよび/またはリボヌクレオシドの粉末、アルギニン粉末及び該アルギニン粉末の0.2~20倍重量のアスコルビン酸粉末からなる栄養補助食品または脳脊髄系神経栄養剤。

【0020】

【発明の実施の形態】本発明に使用されるアルギニンとアスコルビン酸の純度は、栄養補助食品の原料として使用される純度であればよい。通常使用されるアルギニンとアスコルビン酸の純度は、97%以上である。

【0021】本発明のRNA、リボヌクレオチドおよび/またはリボヌクレオシドは、RNA、リボヌクレオチドまたはリボヌオレオシド;RNAおよびリボヌクレオチド;RNAおよびリボヌクレオシド;リボヌクレオチドおよびリボヌクレオシド;およびRNA、リボヌクレオチドおよびリボヌクレオシドを意味する。

【0022】本発明の栄養補助食品または脳脊髄系神経栄養剤の活性成分であるRNA、リボヌクレオチドおよび/またはリボヌクレオシド（以下RNA等という。）は、天然起源のものまたは合成物のいずれでもよい。天然起源のRNA等としては、菌体からのものを意味する。好ましくは、例えばビール酵母、パン酵母、トルラ（Torula）酵母、乳酵母等の酵母から抽出、分別されたRNA等、更に好ましくはビール酵母から抽出されたRNA等がある。

【0023】天然起源のRNA等の取得法については、例えばビール酵母からの取得法として下記の方法がある。即ち、ビールの製造工程から回収されたスラリー状（固形分:約10%）酵母または乾燥酵母から水溶性低分子画分を除去した残渣が原料として用いられる。この残渣に、食塩水を添加して、RNAを加熱下抽出し、この抽出液に濃塩酸水を加えて沈澱させ、中和後水で再抽出した後、エタノールのようなRNA難溶性の有機溶媒を加えてRNAを沈澱せしめて、遠心分離法によつて上澄液を除き、RNAを主とした沈澱画分を取得する。その後、適当な常法により乾燥することにより取得する。このようにして得られた乾燥後のビール酵母RNAの概略の組成は下記の通りである。

【0024】

【表1】



表1

成分	含有量(ドライベース)
RNA <sup>1*</sup>	85~95(%)
CAS <sup>2*</sup>	5未満
DNA	1 "
蛋白質	22 "
糖(ヘキソース)	18 "
食塩	0.5未満

1° 分子量約  $1.3 \times 10^6$

2° 希5%過塩素酸可溶性低分子の  
リボ核酸、リボヌクレオチド、  
リボヌクレオシドである。

また、マウスに対する経口毒性は、酵母から抽出したリボ核酸の場合、5250mg/kgでも無作用なので毒性は非常に低いといえる。

【0025】本発明の栄養補助食品または脳脊髄系神経栄養剤は、RNA等、アルギニンとアスコルビン酸の混合物に、医薬的に許容されるカルシウム塩およびマグネシウム塩を添加するとこれらRNA等の栄養的ないし薬理的活性は増強される傾向がある。これらの医薬的に許容されるカルシウム塩およびマグネシウム塩の例としては、乳酸カルシウム、硫酸マグネシウムのような酸部分が薬理的に殆ど不活性であり、かつ金属イオン部分だけの活性を期待できるものである。これら塩のRNA等の総重量に対する重量比は、カルシウムおよびマグネシウム部分の重量に依存するものであり、例えば乳酸カルシウムは1~5重量倍、硫酸マグネシウムは1~5重量倍である。

【0026】上記添加物の他に、固形ポリオール例えば、キシリトールまたはソルビトールの粉末を添加すると、アルギニンとアスコルビン酸の反応による褐変進行を更に抑制すると期待される。

【0027】使用される際のRNA等、アルギニンとアスコルビン酸と上記添加物の形態は、混合するのに適している固形物例えば粉末ないし微粉末または結晶ないし微結晶または微粉末または微結晶に容易に粉砕できる塊である。また、アスコルビン酸の形状としては、接着剤例えばコーンスターチを少量例えば3%添加して流動層造粒法により製造した細粒状粉末(例: BASF武田ビタミン株式会社製の「ビタミン顆粒-97」)も挙げうる。

【0028】使用される際のRNA等、アルギニンとアスコルビン酸と上記添加物の混合は通常は各成分の粉末ないし微粉末または結晶ないし微結晶を、均一な混合物が得られるように十分に攪拌または粉砕することにより行われる。混合は通常粉砕を伴う。

【0029】混合は、アスコルビン酸の湿気中での酸化を可能な限り回避するために、40%以下の低湿度下で行われる。

【0030】混合容器の内面の材質が混合成分と不活性でありかつ硬質の材質例えばセラミック例えば陶質であ

ることが好ましい。混合容器の例としてセラミック製例えば陶製の、内面が滑面または粗面の、耐久性の高い乳鉢、臼または筒(円筒または多角筒)が挙げられる。アズコルビン酸は、鉄と反応し易いので、鉄製のカッター刃で切り砕くミル方式の混合機を使用しない方がよい。

【0031】混合は通常は常温、好ましくは10~0、2℃で、各成分が均一に混合されるように十分に混合または粉砕される。混合時間は、各成分が互いに均一に混合されるのに足りる時間であればよい。各成分の混合終了後の粉末混合物の粒度は、通常は50メッシュ、好ましくは100メッシュ、更に好ましくは200メッシュのふるいを通過するものである。

【0032】混合後に得られる混合物は、アルギニン特有のえぐい味が無くなり、えぐい感が軽くなった混合物である。そしてこの混合物は、所望により追加の成分を加えて、そのままの形態(粉末)でまたは錠剤、粒剤、顆粒またはカプセル錠に加工して、栄養補助食品または脳脊髄系神経栄養剤として使用される。例えば、上記混合物と適宜の栄養的または薬理的に許容される結合剤(アラビアゴム、ソルビット、トラガント、ポリビニルピロリドンなど)、賦形物(乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カルシウム、ソルビット、グリシンなど)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカなど)、崩壊剤(じゃがいも澱粉など)、香料、または甘味剤(砂糖、アスパルテーム、サツカリンなど)の一種または二種から適宜選んで混合し、粉末、顆粒、錠剤またはカプセル剤などの形態をとることができる。

【0033】

【実施例】(RNAの製造例)

RNAの製造例1. (1)ビール製造工程から回収したスラリー状の酵母を80~200メッシュのフルイを通して固形分を除去したのち、0.5~1%の炭酸ソーダ水溶液で洗滌後、水洗して脱苦味酵母を得る。

(2)酵母濃度10%、食塩10%となるように加塩、加水し、加熱昇温させ2~5時間煮沸する。この煮沸条件はオートクレープ1時間処理に代替することができる。

(3)煮沸下でリボ核酸を抽出したのち、冷却し、遠心分離機等で固液分離を行い抽出液を得る。固形分に残留す

るRNAは、10%食塩水を加えて洗滌し、この洗滌液を回収して先の抽出液に合わせる。

(4)この抽出液に濃塩酸を加えてpH2とし酸性下で沈澱する画分を得る。これを分離、回収したのち、苛性ソーダを加えて再度沈澱を形成する。この際、沈澱は速やかに形成されるので上澄液を除き、沈澱を遠心分離機等で回収する。得られた抽出物を98%エタノールで脱水洗滌後、適当な方法で乾燥する。

【0034】RNAの製造例2. 乾燥ビール酵母90kgに水450lを加え、一定時間攪拌を行い、夾雑物を可溶化し酵母の洗滌を行う。次いで、遠心処理して、洗滌酵母を回収し、水800l、食塩90kgを加え加熱する。2時間煮沸後、遠心分離機で抽出液を得る。残渣に残留するリボ核酸は、10%食塩水を加注し、洗滌液を回収する。この抽出液を合わせてRNAの製造例1の(4)以降と同じ処理 \*

表2

組成\製造例 No.	No. 1	No. 2	No. 3
粗リボ核酸の収率 (%)	1.51	2.57	3.09
粗リボ核酸の成分 (%)			
CAS 画分*	3.0	6.0	5.4
リボ核酸画分*	87.4	77.1	85.6
DNA 画分*	0	1.2	1.32

\* これら成分は、いずれもシュミット タウンハウザ  
シュナイダー法 (STS 法) [日本食品工業学会、  
食品分析法編集委員会編 食品分析法、P563、光琳社  
昭 57]により分析された画分であり、CAS はヌクレオ  
チド、ヌクレオシドの酸可溶性低分子リボ核酸である。

【0037】(ビール酵母粗RNAの急性毒性試験) RNAの製造例1の方法に準じて取得したビール酵母粗RNA (RNAの含有量70%) のマウス (ICR系、雄と雌、各40匹) に対する経口 (強制的投与による。) 急性毒性試験をした。投与前18時間絶食し、(7500mg (RNAに換算すると5250mgである。) を50mlの水の懸濁液にしたもの) /kgの投与量で投与した後、14日間観察したがなんらの異常を認めなかった。

【0038】白子抽出物の製造例。鮭由来の白子211gを粉碎し、次いでろ過し白子の皮等の固形分をろ別した。次いで、ろ液に0.14mol/l食塩水1.5lを加え、磨砕、攪拌して乳濁液とした。この乳濁液から、遠心分離により上澄液を除き、これに0.14mol/l食塩水1.5lを加え、洗浄、ろ過した。この乳濁液、遠心分離、洗浄、ろ過を2~3回繰り返した後、さらに、エタノールで洗浄して、エタノール可溶の有機物と水分を除き、減圧下乾燥し、粉末状物として白子抽出物を得た。かくして得られた白子抽出物は淡灰白粉末であって、その化学的、物理的性質は以下のデータを示した。核酸：プロテインの比 (W:W) = 1.0:1.0~2.0:1.0、核酸含有量：25~50%、タンパク含

\* を行い、ビール酵母粗RNAを得る。

【0035】RNAの製造例3.スラリー状のビール酵母を常法により脱苦味洗滌し、ドラムドライヤーにて120~140℃で乾燥した。この乾燥ビール酵母に対し、95℃以上の湯を10倍量加え、5分間保持した後固液分離し、固形物を得る。この固形物に食塩と水を加え、ビール酵母固形物濃度10%、食塩濃度10%に調整し、細胞壁を破碎するために吐出圧が600kg/cm<sup>2</sup>以上になるようにホモジナイザーに給する。破碎された酵母を含む処理液を加熱し、2~5時間煮沸し、RNAの製造例1の(3)以降と同じ処理を、行いビール酵母粗RNAを得る。

【0036】下表に、これら製造例で得られた粗RNAの組成の分析結果を示した。

【表2】

有量：25~50%、灰分含有量：5~15%、ニンヒドリン反応：陽性

【0039】(製造例1) RNAの製造例1の方法に準じて取得したビール酵母粗RNA (RNAの含有量70%) 粉末1g、アルギニン粉末1gとアスコルビン酸粉末0.2gを、陶磁製の乳鉢にいれ、均一に混合されるように十分に挽き混合し、粉末が42号篩 (350μ) を通るようにして、本発明の混合物2.2gを得る。

【0040】(ビール酵母粗RNAに添加したアルギニンのえぐい味と摂食後のえぐい感、アスコルビン酸の酸味の強度の味験試験) RNAの製造例1の方法に準じて取得したビール酵母粗RNA (RNAの含有量 70%) 1g、アルギニン粉末1gと表3に記載したアスコルビン酸/アルギニンの重量比のアスコルビン酸の混合物を、上述の製造例1に準じて製造した。次いで、この混合物0.1gを味験者が摂取して、この粉末混合物のえぐい味と酸味の強度を味験した。その結果を表3に示した。

【0041】

【表3】

11  
表3

			重量比 (アスコルビン酸/アルギニン)					
			0.8/5	0.9/5	1/5	1/4	1/3	1/2
味 験 者	A	えぐい味	++	+	±	.	.	.
		酸味	.	.	.	.	+	++
	B	えぐい味	++	+	.	.	.	.
		酸味	.	.	.	.	+	++

(注) 表中, ++: えぐい味または酸味がかなり強い。+: えぐい味または酸味が僅かにする。±: えぐい味または酸味が殆どない。.: えぐい味または酸味が感じられない。

【0042】上表に記載の味験結果から明らかな通り、アスコルビン酸:アルギニンの重量比を0.2~0.25にすると、アルギニンのえぐい味が消失していた。また、アスコルビン酸の酸味は、重量比:アスコルビン酸/アルギニンが1/3以上になると感じられるようになり、1/2では強かった。えぐい感、アスコルビン酸/アルギニンの重量比が0.2以上になると感じられなくなった。

【0043】(ビール酵母粗RNAに添加したアルギニンのえぐい味と摂食後のえぐい感、アスコルビン酸の酸味の強度の味験試験)

(アルギニンのえぐい味とアスコルビン酸の酸味の強度の味験試験とアルギニン摂食後のえぐい感の検討) RN\*

表4

		アスコルビン酸/アルギニンの重量比					
		0.8/5	0.9/5	1/5	1/4	1/3	1/2
えぐい味		++	+	.	.	.	.
酸味		.	.	.	.	+	++

注: 総数30人の審判員中21人以上の審判員が感じた強さを表す下記の記号を表2に示した。

++: 強いえぐい味または酸味  
+: 弱いえぐい味または酸味  
.: えぐい味または酸味を感じない

粉末混合物1gを経口摂取後の胃のえぐい感については、重量比0.8/5の場合は5~6名のボランティアが感じ、重量比0.9/5の場合は1~2名だけのボランティアが感じたが、他の重量比の場合は誰も感じなかった。

【0045】表4に記載の検査結果から明らかな通り、

\* Aの製造例1の方法に準じて取得したビール酵母粗RNA (RNAの含有量70%) 1g、アルギニン粉末1gと表4に記載したアスコルビン酸/アルギニンの重量比が異なるアスコルビン酸の6種の粉末混合物を、陶器製乳鉢中で十分に粉砕して製造した。どの試料も1年経過後も褐変をしなかった。粉末混合物のえぐい味と酸味、そして胃のえぐい感を、総数30人の成人ボランティアが検査した。各々のボランティアは、各日、異なる6種の粉末混合物のうち1種に就いて味とえぐい感を検査する作業を、1週間続けた。その検査の結果を表4に示す。

【0044】

【表4】

アスコルビン酸/アルギニンの重量比を0.2~0.25にすると、アルギニンのえぐい味が消失していた。また、アスコルビン酸の酸味は、アスコルビン酸/アルギニンの重量比が1/3以上になると感じられるようになり、1/2では強かった。えぐい感、アスコルビン酸

／アルギニンの重量比が0.2以上になると感じられなくなった。

【0046】(製剤例)製剤例1 製造例1の方法によって得られたビール酵母粗RNA、アルギニンとアスコルビン酸の粉末混合物1.5gを一包とする。製剤例2 製造例1の方法によって取得したビール酵母粗RNA、アルギニンとアスコルビン酸の粉末混合物1.0gにアスコルビン酸ナトリウム3.0gを混合して一包とする。製剤例3 製造例1の方法によって取得したビール酵母粗RNA、アルギニンとアスコルビン酸の粉末混合物1.0gに、アスコルビン酸ナトリウム3.0g、

乳酸カルシウム1.0gおよび硫酸マグネシウム1.0gを混合して一包とする。

製剤例4 製造例1の方法によって取得したビール酵母粗RNA 1.0gに乳酸カルシウム1.0gおよび硫酸マグネシウム1.0gを混合して一包とする。

製剤例5 製造例1の方法によって得られたビール酵母粗RNA、アルギニンとアスコルビン酸の粉末混合物1.5gにサケ由来の白子抽出物(上述の白子抽出物の製造例に準じて製造した。)2g、アスコルビン酸粉末4gを添加し、混合して一包とする。

【0047】臨床例1 高アンモニア血症に随伴する意識混濁の意識清明への快復例

60才の主婦の例。約20年前肝炎を発生し加療したが慢性化し、漸次肝硬変症に変化した。腹水が貯留し始めたのは約5年前であった。その頃から意識が低下し、見当識の消失を見るようになったので近医に入院し、アンモニア血症と診断された。高アンモニア血症の通常に加療を行い意識は清明となるが、しばしば混濁の傾向を示した。高アンモニア血症の通常に加療を継続して、意識混濁の傾向は減少したが、通院や入院を繰り返すのは大変であった。

【0048】数ヶ月前、森重福美の診察を受けた。朝夕分限して1日当たり、ビール酵母粗RNA(RNAの製造例No.1に準じて製造した。RNAの含有量70%)0.5g、サケ由来の白子抽出物0.6g、アスコルビン酸0.3gとアルギニン1gの粉末を混合、併用、7日にわたり投与したが、頭がすっきりしなかった。更に、アスコルビン酸とアルギニンの投与量のみをアスコルビン酸0.4g、アルギニン2gに増量し、朝夕分限して、2週にわたり投与したが、まだ頭がすっきりしなかった。更に、アスコルビン酸とアルギニンの投与量のみをアスコルビン酸0.6g、アルギニン3gに増量して、朝夕分限して、2週にわたり投与したところ、これまでにない頭の明瞭感を覚えた。その後、3ヶ月にわたり上述の1日当たりアルギニン3g他の併用を続けたが、殆どの期間にわたり頭明瞭、気分清明であった。血中アンモニア濃度は正常域の範囲内にあった。この3ヶ月間、たまに気分がすくれないときは、アスコルビン酸とアルギニンのみを、アスコルビン酸1g、アルギニン

4gに2～3日間増量して、併用した。アスコルビン酸は、アルギニンと共に必ず増量しているため、NOラジカルの異常多量発生を推定せしめるPaO<sub>2</sub>(動脈血O<sub>2</sub>分圧)の低下を認められなかった。

【0049】この治療例に見られるように、RNAにアルギニンとアスコルビン酸を併用すると、下記の効果が挙げられた。(a)RNA等の投与量を一定にして、アルギニンの投与量を上げると治療効果が増強されるので、RNAの脳神経栄養素としての利用がアルギニン併用により促進された。(b)アスコルビン酸の併用により、アルギニンのえぐい味が消失し、かつアルギニン摂取後のえぐい感が軽減されるので、アルギニンの摂取が容易になった。(c)アスコルビン酸の併用により、大量のアルギニン摂取によるNOラジカルの異常発生が消去された。(d)アルギニン摂取の栄養効果により、高アンモニア症の正常化と脳神経症状の快復等の効果を挙げる事ができた。

【0050】臨床例2 原因不明の神経症状の快復例 45才男性の例。2年前から、歩行や運動がややうまうまいかないのを自覚するようになった。近医で受診し、パーキンソン症や多発性硬化症を疑われた。ドパミンやステロイド投与による加療によっても好転しなかった。ドパミンやステロイド投与による治療が無効なので、他の医院に転医したが、そこでは筋萎縮症や側索硬化症等が疑われ、ジアゼパム投与を受けたが、この大量投与でも無効であった。

【0051】森重福美医師の診察を受け、朝夕分限して1日当たり、ビール酵母粗RNA(RNAの製造例No.1に準じて製造した。RNAの含有量70%)0.5g、サケ由来の白子抽出物0.6g、アスコルビン酸600mgとアルギニン3gの粉末を混合、併用、1ヶ月にわたり投与した所、歩行が少し楽に感じられるようになった。更に、アルギニンとアスコルビン酸だけの投与量をアスコルビン酸1.0g、アルギニン4gに増やして、3ヶ月にわたり投与した所、歩行は更に楽に感じられるようになった。

【0052】(所見)この治療例に見られるように、RNAにアルギニンとアスコルビン酸を併用すると、下記の効果が挙げられた。(a)RNA等の投与量を一定にして、アルギニンの投与量を上げると治療効果が増強されるので、RNAの脳神経栄養素としての利用がアルギニン併用により促進された。(b)アスコルビン酸の併用により、アルギニンのえぐい味が消失し、かつアルギニン摂取後のえぐい感が軽減されるので、アルギニンの摂取が容易になった。(c)アスコルビン酸の併用により、大量のアルギニン摂取によるNOラジカルの異常発生が消去された。かつ、(d)アルギニン摂取の栄養効果により、脳神経症の快復の効果だけでなく全身快復の効果を挙げる事ができた。

【0053】アルギニン投与は脳神経細胞内のGABA

( $\gamma$ -アミノ酪酸)濃度を増加せしめる。GABAは興奮性筋肉神経伝達物質の作用を調整しているために、脳神経内のGABA濃度が低下すると、これら興奮性神経伝達物質が脳と運動系の間の神経伝達を支配する。その結果、筋肉が過剰に刺激されて硬直や痙攣が発生する。治療例2の症例の治療開始時、その症例の原因は、自己免疫疾患を含め、原因がいろいろ考えられたが、アルギニンの大量投与により症状の好転と快復が見られたので、神経細胞内のGABA濃度上昇の快復と推定された。

【0054】

【発明の効果】上述の治療例に見られるように、RNA等アルギニンとアスコルビン酸を添加、併用すると下記の効果がある。(a)アスコルビン酸の併用により、アルギニンのえぐい味が消失し、かつアルギニン摂取後のえぐい感が軽減されるので、アルギニンの摂取が容易になる。(b)RNA等の神経栄養素としての利用がアルギニン併用により促進される。(c)アルギニン摂取の栄養効果により、GABAの神経細胞内の濃度が増加し、GABAの鎮静化により神経系が安定化する。(d)アスコルビン酸の併用により、大量のアルギニン摂取の際に起こり得るNOラジカルの異常発生が消去され、細胞障害を起こす一酸化窒素系の有害ラジカル全てが消去される。これらにより、脳脊髄系神経症の快復の効果を挙げることができる。なお、アルギニン起因の有害ラジカル全てを消去することを、電子スピン共鳴スペクトルの測定により確認している。この消去のためにアスコルビン酸の1日当たりの投与量を必要に応じて増量し、数グラムに達することもある。

【0055】また、混合するRNA等、アルギニンとア

\*アスコルビン酸の形態を水溶液ではなく、粉末にすることにより、経時変化を殆どないし完全に無くすることができた。

【0056】また、アルギニンを長期にわたり摂取すると、体内でのNO発生量が増大する。このNOが胃中で亜硝酸に変化した後、胃中の食べ物に含まれる第2級アミンと反応して、変異原性(発ガン性)があるニトロソアミン化合物を生成する。本発明の混合物中のアスコルビン酸は胃中で、アルギニンの長期摂取により発生量が増加するNOガス由来の胃中の亜硝酸による発ガン性ニトロソアミンの生成を抑制し、ガン発生率を低下せしめる効果があり得ると期待される。

【0057】更に、スーパーオキシドラジカルアニオン( $O_2^{\cdot-}$ )のような活性酸素種は障害細胞中で頻りに生成する。NOラジカルは、 $O_2^{\cdot-}$ と反応し、毒性の高い過酸化亜硝酸イオン( $O=NOO^{\cdot}$ )を生成し、これが細胞障害を起こす可能性がある(文献2、84頁中央部を参照)。本発明の混合物中のアスコルビン酸は、過剰のNOラジカルを消去して、上記の細胞障害、特に脳脊髄系神経細胞の障害を消去する。

【0058】参照文献:

1. 村田晃, 木本英治, 森重福美共訳, がんとビタミンC, 共立出版, 東京, 昭和56年出版(原著, Ewan Cameron and Linus Pauling著, Cancer and Vitamin C)
2. 木本英治著, L-アルギニンの栄養化学, 開成出版, 東京, 平成11年出版
3. 特公平6-69953公報(公告日 平成6年(1994)9月7日)

# フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

識別記号

A61K 35/60

47/26

A61P 25/00

F I

A61K 35/60

47/26

A61P 25/00

テマード(参考)

(72)発明者 森重 福美

千葉県山武郡大網白里町みやこ野2-10-

13

Fターム(参考) 4B018 LE03 MD19 MD25 MD44 MD74

MD81 ME02

4C076 B801 CC01 DD59T FF52

FF67

4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA05

MA07 MA43 MA52 NA14 ZA01

4C087 AA01 AA02 BB29 CA06 MA02

MA05 MA52 NA14 ZA01

4C206 AA01 AA02 HA32 MA02 MA05

MA28 MA72 NA05 ZA01